

Magdalena Osiak¹, Natalia Pająk¹, Halina Antosz^{1*}

¹Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin

Wpłynęło w listopadzie 2013 r.

1. Wprowadzenie. 2. Rodzina receptorów NOD-podobnych. 2.1. Podrodzina NLRP. 2.2. Podrodzina NLRC. 2.3. Podrodzina NLRA. 2.4. Podrodzina NLRB. 2.5. Podrodzina NLRX. 3. Udział NLR w tworzeniu platform molekularnych-inflammasomów. 4. Choroby wywołane mutacjami w genach NLR. 4.1. Choroba Leśniowskiego-Crohna. 4.2. Choroba Blau'a. 4.3. Zespół okresowej gorączki. 4.4. Sarkoidoza. 4.5. Choroby alergiczne. 4.6. Zespół nagich limfocytów. 4.7. Niepowodzenia rozrodo. 4.8. Bielactwo. 5. Podsumowanie

Intracellular NOD-like receptors, implications of mutations in their genes

Abstract: The response of the innate immune system depends inter alia on the activity of a family of NOD-like receptors (NLR). The NLR includes subfamilies of NLRP, NLRA, NLRB, NLRC, and NLRX. Active members of the NLRC subfamily ie NOD1 and NOD2 through recognizing ligands present in the cytosol activate the signaling pathway of the nuclear factor NF-κB. Other members of the NLR form large intracellular complexes called inflammasome and after binding the ligand they activate caspase 1, which splits pro-IL-1β, making it possible to release the active IL-1β outside the cell. It has been shown that mutations in certain NLR genes are associated with the development of numerous diseases including Crohn's disease, Blau syndrome, cryopyrin-associated periodic fever syndrome, sarcoidosis, hydatidiform mole, testicular seminoma, allergic diseases, bare lymphocytic syndrome and vitiligo.

Contents: 1. Introduction. 2. NOD-like receptors family. 2.2. NLRP subfamily. 2.3. NLRC subfamily. 2.4. NLRA subfamily. 2.5. NLRB subfamily. 2.5. NLRX subfamily. 3. NLR participation in the creation of molecular platforms – inflammasome. 4. Diseases caused by mutations in NLR genes. 4.1. Leśniowski-Crohn disease. 4.2. Blau syndrome. 4.3. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome. 4.4. Sarcoidosis. 4.5. Allergic diseases. 4.6. Bare lymphocytic syndrome. 4.7. Reproductive failure. 4.8. Vitiligo. 5. Summary

Słowa kluczowe: inflammasomy, kaspaza 1, NF-κB, receptory NOD-podobne

Key words: caspase 1, inflammasome, NF-κB, NOD-like receptors

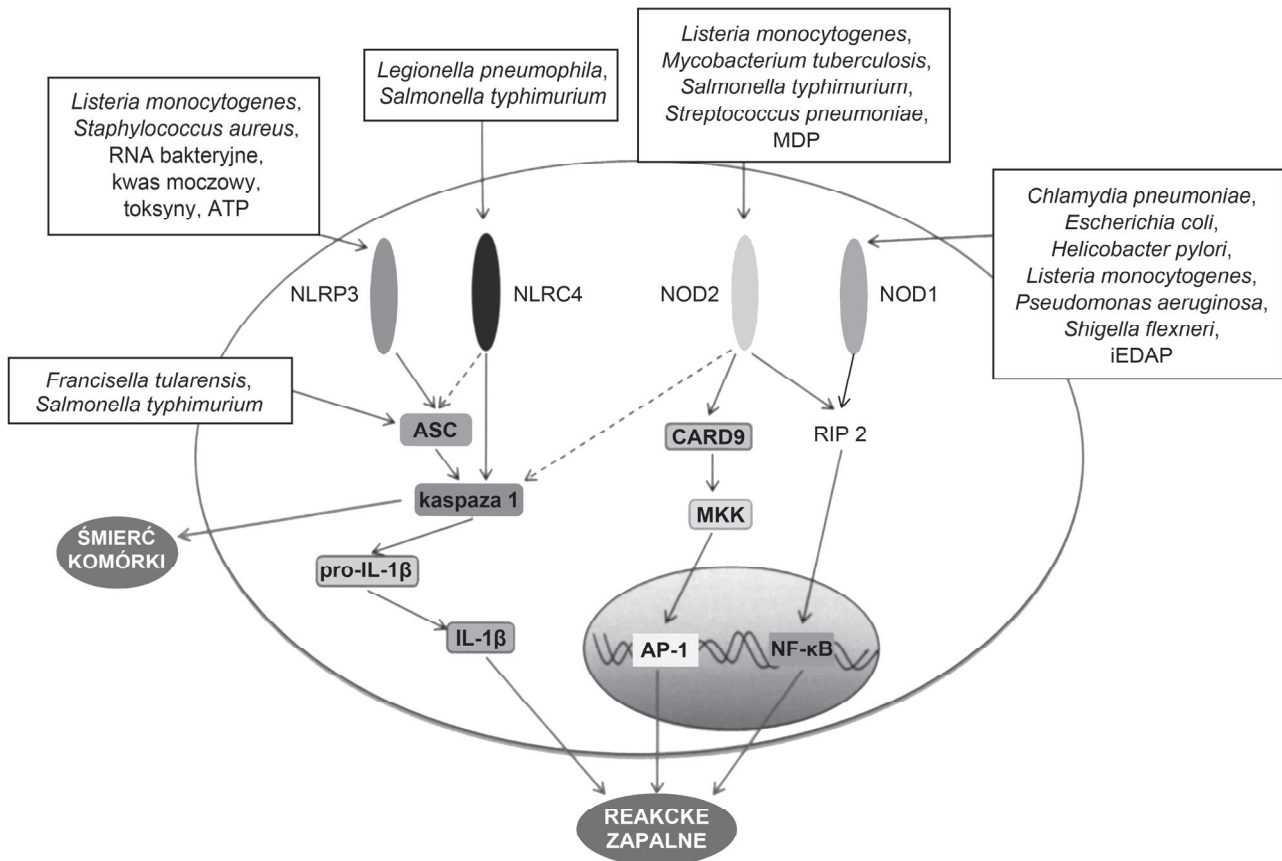
1. Wprowadzenie

Wrodzone mechanizmy układu odpornościowego stanowią pierwszą linię obrony przed patogenami. Zostają włączane natychmiast po infekcji i nie wymagają somatycznej rearanżacji genów, bezwzględnie koniecznej w przypadku odporności adaptacyjnej. Konserwatywne struktury drobnoustrojów, znane jako PAMPs (*patogen associated molecular pattern*) czyli wzorce molekularne związane z patogenami lub cząsteczki nieinfekcyjne – DAMPs (*damage-associated molecular pattern molecules*) są rozpoznawane przez receptory odporności wrodzonej tzw. receptory rozpoznające patogeny (PRRs; *pattern recognition receptors*). Rozpoznanie PAMPs lub DAMPs przez PRRs powoduje uruchomienie ścieżek sygnałowych, które promują zapalną odpowiedź antybakteryjną. Wśród PRRs zidentyfikowano trzy główne klasy receptorów: przezbłonowe receptory Toll-podobne rozpoznające ligandy na powierzchni komórki lub w endosomach, rozpoznające domeny cytoplazmatyczne, wewnątrzkomórkowe receptory NOD-podobne (NLR; *NOD-like receptor*) rozpoznające struktury bakteryjne oraz receptory RIG-I (*retinoic acid-indu-*

cible gene 1), które są cytoplazmatycznymi receptorami rozpoznającymi wirusowe kwasy nukleinowe znajdujące się w cytozolu [18, 35, 38].

Białka NOD-podobne są dużą grupą receptorów, które stanowią istotny składnik wrodzonego układu odpornościowego gospodarza. W przeciągu kilkunastu lat od ich odkrycia poznano mechanizmy, dzięki którym rozpoznają one drobnoustroje, aktywują zapalne szlaki sygnałowe, regulują sygnalizację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (*nuclear factor kappa B*), indukują produkcję interleukiny 1β (IL-1β; interleukin 1β) i śmierć komórek. Wykazano, że poza rozpoznawaniem mikroorganizmów są zaangażowane również, jako czujniki endogennych patogenów niezakaźnych, oraz sygnałów stresu, co w obu przypadkach prowadzi do mobilizacji zapalnych ścieżek sygnalizacyjnych aktywujących poza NF-κB, kinazy białkowe aktywowane mitogenem (MAPK; *mitogen-activated protein kinases*) oraz adaptorowe białko apoptotyczne ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD*) przyłączające kaspazę (rys. 1). Właściwości te pozwoliły uplasować je w grupie receptorów istotnych w patogenezie różnych chorób zakaźnych człowieka [21, 32].

* Autor korespondencyjny: Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin; e-mail: hagenetyka@wp.pl



Rys. 1. Aktywacja NLR przez produkty bakteryjne i ligandy endogenne (objaśnienia w tekście)

2. Rodzina receptorów NOD-podobnych

NLR charakteryzuje budowa konserwatywna. W swej strukturze białka te zawierają 3 domeny. Na N-końcu znajduje się domena efektorowa, centralna część obejmuje domena NBD odpowiadająca za wiązanie nukleotydów i oligomeryzację receptora, zaś C-końiec białka stanowi domena LRR (*leucine rich repeats*) bogata w powtórzenia leucynowe [6, 33, 70]. Ze względu na typ domeny N-końcowej oraz różną konstrukcją pozostałych domen rodzinę receptorów NLR, obejmującą 23 członków, podzielono na 5 podrodziny (NLRP, NLRC, NLRA, NLRB, NLRX) co zostało zatwierdzone przez Międzynarodowy Komitet HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) [63]. Ogólną charakterystykę poszczególnych grup receptorów NLR przedstawiono w tabeli I i II.

2.1. Podrodzina NLRP

Podrodzina NLRP (*Nucleotide-binding oligomerization domain, leucinerich repeat and pyrin domain containing*) zwana również NALP, skupia 14 cytoplazmatycznych białek. Wspólną cechą członków tej podrodziny jest rekrutacja adaptorowego białka ASC poprzez wzajemne oddziaływanie efektorowej domeny

PYD (*pyrin domain*) [55] receptora z homologiczną domeną PYD białka ASC. Domena PYD występuje w N-końcowej części białka ASC, zaś C-końiec tego białka stanowi domena CARD, która umożliwia przyłączenie do platformy inflamasomu kaspazy 1 poprzez interakcję CARD-CARD. Podstawową funkcją aktywnej kaspazy 1 jest przetworzenie cytokin zapalnych pro-IL-1β i pro-IL-18 w ich dojrzałe i aktywne formy, w wyniku czego dochodzi do reakcji zapalnych i śmierci komórki [59]. Dwóch członków podrodziny NLRP tj. NLRP1 i NALP10 posiada nieco inną budowę. Białko NLRP1, w regionie C-końcowym wyróżnia obecność dodatkowej domeny FIIND [15] oraz domeny CARD (*caspase recruitment domain containing*) [3]. Funkcja domeny FIIND nie została jeszcze opisana. Domena CARD oddziałuje z kaspazami biorącymi udział w apoptozie i zapaleniu, w tym z kaspazą 1. Wykazano również, że CARD pośredniczy w interakcji niezależnej od kaspaz, odpowiada za wiązanie białek sygnałowych i transdukcję sygnałów wewnątrzkomórkowych [1, 11]. Środkowa domena NBD (*nucleotide-binding oligomerization domain*) odpowiada za ATP-zależną regulację oligomeryzacji receptora, natomiast C-końcowa za rozpoznawanie ligandów (składników mikrobiologicznych) [3]. NLRP1 bierze udział zarówno w aktywacji mechanizmów proapoptotycznych (aktywacja kaspazy 2

Tabela I

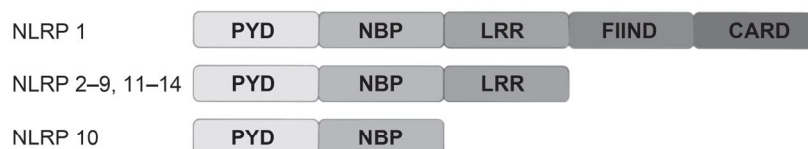
Charakterystyka podrodziny receptorów NLRP. Opracowano według: [2, 3, 20, 27, 28, 33, 34, 37, 50, 54, 55, 70]

Nazwa receptora	Lokalizacja genu w chromosomie	Występowanie w tkankach	Funkcja	Rozpoznawane drobnoustroje
NLRP				
NLRP1 CARD7, DEFCAP, NAC, NALP1, CLR17.1	17p13.2	serce, grasica, śledziona, leukocyty krwi obwodowej, monocyty, komórki dendrytyczne, limfocyty B i T, żołądek, neurony, jądra	aktywacja kaspazy 1, kaspazy 2, kaspazy 3 oraz kaspazy 5	<i>B. anthracis</i>
NLRP2 PYPAF2, CLR19.9, PAN1, NALP2, NBS1	19q13.2	grasica, trzustka, płuca	inhibicja NF-κB	–
NLRP3 PYPAF1, Cryopyrin, CIAS1, NALP3, CLR1.1	1q44	leukocyty krwi obwodowej, chondrocyty, monocyty, limfocyty B, komórki dendrytyczne, gardło, przełyk	aktywacja kaspazy 1	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>A. veronii</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. cholerae</i>
NLRP4 PYPAF4, CLR19.5, PAN2, NALP4, RNH2	19q13.42	śledziona, nerki, płuca, wątroba, łożysko, grasica, trzustka	aktywacja Bcliny-1	–
NLRP5 PYPAF8, CLR19.8, Mater, NALP5, PAN11	19q13.42	oocyty	roawój embronalny	–
NLRP6 PYPAF5, CLR11.4, NALP6, PAN3	11p15	granulocyty, monocyty, limfocyty B i T, eozynofile, komórki dendrytyczne, nabłonek	aktywacja kaspazy 1 oraz NF-κB	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. typhi</i> , <i>E. coli</i>
NLRP7 NOD12, PYPAF3, CLR19.4, PAN7, NALP7	19q13.42	brak danych	inhibicja kaspazy 1	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i>
NLRP8 NOD16, CLR19.4, PAN4, NALP8	19q13.42	brak danych	brak danych	–
NLRP9 PAN12, NALP9, NOD6, CLR19.1	19q13.42	oocyty, jądra, płuca, łożysko, grasica, mózg, prostata	rozwój embrionalny	–
NLRP10 NOD8, PYNOD, CLR11.1, PAN5, NALP10	11p15.4	mózg, serce, mięśnie szkieletowe, monocyty	inhibicja kaspazy 1 oraz NF-κB	<i>C. albicans</i>
NLRP11 NOD17, PYPAF6/7, CLR19.6, PAN10, NALP11	19q13.42	brak danych	brak danych	–
NLRP12 PYPAF7, CLR19.3, Monarch 1, PAN6, RON2, NALP12	19q13.42	granulocyty, komórki dendrytyczne, monocyty, leukocyty	inhibicja NF-κB	<i>Y. pestis</i>
NLRP13 NOD14, CLR19.7, PAN13, NALP13	19q13.42	brak danych	brak danych	–
NLRP14 NOD5, CLR11.2, PAN8, NALP14	11p15.4	jądra	udział w spermatogenezie	–

i kaspazy 3) i prozapalnych (aktywacja kaspazy 1 i kaspazy 5) [53]. Białko NALP10 natomiast jest jedynym przedstawicielem tej podrodziny, w strukturze którego nie stwierdzono domeny LRR. Pomimo tego braku receptor jest funkcjonalnie sprawny i odpowiada

za inhibicję kaspazy 1 oraz czynnika transkrypcyjnego NF-κB (rys. 2) [17].

Geny podrodziny NLRP zajmują *locus* w czterech różnych chromosomach. Podrodziny NLRP 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12 i 13 są skupione bardzo blisko siebie



Rys. 2. Domeny funkcjonalne receptorów z podrodziny NLRP- (objaśnienia w tekście)

w chromosomie 19. Najbliżej zlokalizowane są geny *NLRP5* i *NLRP13*, co może sugerować, że oba produkty genowe mogą pełnić podobną funkcję. Geny *NLRP6*, *NLRP10* oraz *NLRP14* zlokalizowane są w chromosomie 11, gen *NLRP1* w chromosomie 17 zaś *locus NLRP3* znajduje się w chromosomie 1 [55].

W oparciu o sekwencje białkowe dokonano analizy filogenetycznej podrodziny NLRP. Badania wykazały wysoką homologię pomiędzy receptorami myszy i człowieka, z wyjątkiem receptora *NLRP8*. Transkrypty *NLRP5*, *NLRP8*, *NLRP9* oraz białko *NLRP5* zostały

także wykryte również w bydłych oocytach i preimplantacyjnych zarodkach [72].

Geny większości członków tej podrodziny wykazują ekspresję w różnych tkankach i organizmach począwszy od *Caenorhabditis elegans*, poprzez *Drosophila melanogaster*, szczury i myszy, na człowieku kończąc. Produkty białkowe genów *NLRP* poza rolą we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, pełnią również ważną funkcję w układzie rozrodczym i w rozwoju zarodka. Okazuje się, że ekspresja kilku genów *NLRP* jest wyraźna w oocytach ssaków [72]. Badania przeprowadzone na myszach

Tabela II

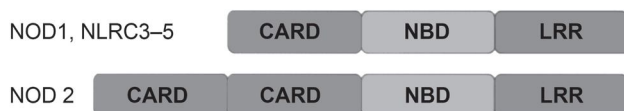
Charakterystyka receptorów podrodzin NLRC, NLRA, NLRB oraz NLRX. Opracowano według : [1, 11, 12, 20, 31, 33, 50, 54, 57, 70]

Nazwa receptora	Lokalizacja genu w chromosomie	Występowanie w tkankach	Funkcja	Rozpoznawane drobnoustroje
NLRC				
NOD1 CARD4, CLR7.1, NLRC2	17p13.2	serce śledziona, łożysko, nabłonek płuc, jajniki, trzustki, mięśnie szkieletowe, jądra, monocyty, komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty B	aktywacja NF-κB	<i>Ch. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. pylori</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. flexneri</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
NOD2 CARD15, CLR16.3, NLRC2, CD, BLAU, IBD1, PSORAS1	16q12.1	monocyty, komórki dendrytyczne, limfocyty B, granulocyty, komórki nabłonka jelit, jamy ustnej i płuc, komórki Panetha	aktywacja NF-κB, AP 1 oraz IRF3	<i>L. monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. pneumoniae</i>
NLRC3 NOD3, CLR16.2	16p13.3	limfocyty B i T, komórki NK, grasica, nerki, macica	negatywna regulacja NF-κB	-
NLRC4 CARD12, CLR2.1, CLAN, IPAF	2p22.3	szpik kostny, makrofagi, jelito grube, nerki, wątroba, płuca, śledziona, serce, jądra	aktywacja kaspazy 1	<i>L. pneumophila</i> , <i>S. typhium</i> , <i>C. violaceum</i> , <i>B. pseudomallei</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>P. aeruginosa</i>
NLRC5 NOD27, CLR16.1	16q13	komórki dendrytyczne, makrofagi	regulacja ekspresji MHC I, negatywna regulacja NF-κB	-
NLRA				
CITA MHCITA, NLRA, C2TA	16p13	limfocyty B, komórki dendrytyczne, monocyty	regulacja ekspresji MHC II	-
NLRB				
NAIP BIRC1, CLR5.1, NLRB1	5q13.1	Makrofagi	inhibicja kaspazy 3 oraz kaspazy 7	<i>C. violaceum</i> , <i>S. typhi</i> , <i>B. pseudomallei</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>P. aeruginosa</i>
NLRX				
NLRX1 CLR5.1, NOD9	11p23.3	brak danych	negatywna regulacja NF-κB	-

wykazały, że zmniejszona ekspresja receptorów NLRP wiąże się z procesem starzenia oocyty. *NLRP5* był jednym z pierwszych zidentyfikowanych genów u myszy, kodujących mRNA niezbędny do pomyślnego rozwoju zapłodnionego oocyty [72].

2.2. Podrodzina NLRC

Do podrodziny NLRC zaliczono 5 białek: NOD1 (*Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein*), NOD2, NLRC3, NLRC 4 i NLRC 5. Spośród tej grupy, najlepiej poznano receptory NOD1 i NOD2. Są to duże białka cytoplazmatyczne [27, 37]. O podziale tych białek decyduje obecność w N-końcowej domeny efektorowej, jednej cząsteczki CARD w NOD1 i dwóch w NOD2 (rys. 3).



Rys. 3. Domeny funkcjonalne receptorów z podrodziny NLRC- (objaśnienia w tekście)

Receptory te rozpoznają reszty peptydoglikanu ścian bakteryjnych. Ligandem dla NOD1 jest dwupeptyd kwasu γ -D-glutamyl-mezo-diaminopimelinowego (iEDAP), który jest wytwarzany przez większość bakterii Gram-ujemnych, oraz przez niektóre bakterie Gram-dodatnie (np. *Bacillus* spp.). Z kolei NOD2 aktywowany jest przez dwupeptyd muramyłowy (MDP), który jest składnikiem praktycznie wszystkich rodzajów peptydoglikanu zarówno u bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych [31]. Receptory NOD1 i NOD2 po rozpoznaniu odpowiednich ligandów, ulegają oligomeryzacji i przyłączają białko adaptorowe RIP2 (*receptor interacting protein 2*), które również zawiera domenę CARD. Konsekwencją tego oddziaływania jest uruchomienie kaskady sygnalizacyjnej prowadzącej do uwolnienia czynnika NF- κ B (*nuclear factor κ B*) oraz AP-1 (*activator protein 1*), które są odpowiedzialne za produkcję cytokin prozapalnych. Dodatkowo zostają uwolnione czynniki IRF3 i IRF7 (*interferon regulatory factor 3, 7*), indukujące uwalnianie interferon β typu I (IFN- β) [31,33]. W przypadku receptora NOD2 istnieje również alternatywny szlak aktywacji poprzez wirusowe ssRNA (*single-stranded RNA*). Ta droga prowadzi do uwolnienia IRF3 oraz NF- κ B. Skoordynowana aktywacja szlaków sygnalizacyjnych NF- κ B i IRF3 prowadzi do utworzenia wielobiałkowego kompleksu wzmacniającego, który napędza ekspresję interferonu- β (IFN- β) a poprzez to odporność przeciwwirusową [24, 58].

Ponadto receptory NOD1 i NOD2 biorą udział w procesie autofagii (autofagocytozy). Proces ten z udziałem NOD1 i NOD2 polega na ich kooperacji z białkiem

ATG16L1 (*autophagy related 16-like 1*) [25]. W momencie infekcji bakteryjnej oba współdziałające białka przemieszczają się w kierunku błony komórkowej uczestnicząc w tworzeniu pęcherzyków autofagocytarnych wokół bakterii [68]. NOD1 i NOD2 są także zaangażowane w proces tworzenia wolnych rodników tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS), co jest nieodzownym elementem odpowiedzi przeciwdrobnoustrojowej. ROS bezpośrednio uczestniczą w aktywacji oksydazy DUOX2 (*dual oxidase 2 protein*). Podczas zakażenia w fagocytach przy udziale DUOX2 następuje uwolnienie nadtlenu wodoru, który ma właściwości bakteriobójcze [40].

Do podrodziny NLRC należy również receptor NLRC4 inaczej zwany IPAF. Dzięki domenie CARD bezpośrednio wchodzi w interakcje z prokaspazą 1. W odpowiedzi na bodźce prozapalne i apoptotyczne poprzez oddziaływanie CARD-CARD NLRC4 staje się w ten sposób aktywatorem kaspazy 1. Pomimo podobnej budowy do NOD1 i NOD2, białko to nie bierze udziału w aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [54].

Do grupy tej należy również receptor NOD3, który wywiera hamujący wpływ na TLR-zależne uwalnianie czynnika NF- κ B [57].

2.3. Podrodzina NLRA

Członkiem tej podrodziny jest CIITA (*class II transactivator*). Oprócz charakterystycznych dla rodziny NLR domen, białko to zawiera ponadto domenę AD (*transactivator domain*), która odpowiada za funkcję tego receptora (rys. 4).



Rys. 4. Domeny funkcjonalne receptora CIITA- (objaśnienia w tekście)

CIITA jest głównym regulatorem cząsteczek MHC klasy II (*major histocompatibility complex class II*) zarówno typu konstytutywnego jak i indukowanego, oraz innych genów związanych z prezentacją antygeny. Konstytutywna ekspresja MHC II ogranicza się jedynie do grupy komórek prezentujących antygen (APC): limfocytów B i komórek dendrytycznych. Ekspresja indukowana może być wywołana w wielu różnych typach komórek, głównie przez interferon γ (IFN γ). Białko CIITA jest niewiążącym się z DNA ko-aktywatorem transkrypcyjnym, niezbędnym do ekspresji genów kodujących łańcuchy α i β we wszystkich klasycznych i nieklasycznych cząsteczkach MHC klasy II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DM, HLA-DO). Ponadto CIITA przyczynia się do transkrypcji genów MHC klasy I, ale w znacznie mniejszym stopniu. CIITA może także modulować odpowiedź immunologiczną

poprzez tłumienie transkrypcji innych genów, w tym genów dla IL-4, kolagenu $\alpha 2$ oraz ligandu Fas (FasL – ligand receptora śmierci Fas) [36,49,71].

2.4. Podrodzina NLRB

Przy okazji poszukiwania genetycznej przyczyny zaburzeń neurodegeneracyjnych u chorych na rdzeniowy zanik mięśni odkryto neuronalne białko hamujące apoptozę (NAIP, *neuronal apoptosis inhibitory protein*), zaliczono je do podrodziny NLRB [33, 70]. Charakterystyczną cechą podrodziny NAIP jest obecność na jego N-końcu domeny BIR (*baculoviral inhibitory repeat*). Domena ta jest silnym inhibitorem kaspaz efektorowych (szczególnie kaspazy 3 i kaspazy 7) dzięki temu wywołuje efekt antyapoptotyczny. Obecna na C-końcu białka NAIP domena LRR sprawia, że białko jest zaangażowane w odpowiedź zapalną poprzez włączenie kaspazy 1 (rys. 5) [23, 41, 43].



Rys. 5. Domeny funkcjonalne receptora NAIP-
(objaśnienia w tekście)

2.5. Podrodzina NLRX

Podrodzina NLRX (*nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat containing X1*) składa się obecnie tylko z jednego przedstawiciela NLRX1, znanego również, jako NOD9. Białko zachowując strukturę receptorów NLR, w swej centralnej części posiada domenę NBD-oligomeryzacji receptora oraz C-końcową domenę LRR [41]. Jej N-końcowa domena nie wykazuje natomiast homologii z którąkolwiek z pozostałych czterech podgrup (rys. 6).



Rys. 6. Domeny funkcjonalne receptora NLRX1-
(objaśnienia w tekście)

Lokalizacja NLRX1 wydaje się być ograniczona do okolic mitochondriów [47, 62]. Funkcjonalnie białko NLRX1 okazało się być negatywnym regulatorem odpowiedzi przeciwwirusowej, zależnej od RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*). NLRX1 poprzez połączenie się z mitochondrialnym białkiem MAVS (*mitochondria antiviral signaling protein*) uniemożliwia interakcje z receptorem RIG-I. Wykazano, że NLRX1 hamuje fosforylację IKK (*I κ B kinase*), a poprzez to ma negatywny wpływ, na zależne od TLR uwalnianie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [69]. NLRX1 okazuje się być również aktywatorem wytwarzania ROS dzięki temu

pośrednio wzmacnia sygnalizację zależną od NF- κ B. Produkcja ROS jest synergistycznie wzmacniana poprzez TNF α , infekcję bakterią *Shigella* oraz dwuniciowy RNA, a to powoduje wzmocnienie sygnału zależnego od NF- κ B. Funkcja NLRX1 wskazuje na związek pomiędzy wytwarzaniem ROS w mitochondriach a wrodzonymi reakcjami odpornościowymi [62].

3. Udział NLR w tworzeniu platform molekularnych-inflamasomów

Pojęcie inflamasomu wprowadził w 2002 roku Tschopp i wsp. [45]. Inflamasomy są to wielobiałkowe kompleksy, które mogą być tworzone przez NLRP1, NLRP3 i NLRC4 (IPAF), członków rodziny NLR. Najlepiej poznanym inflamasomem jest kompleks związany z NLRP3, który jest zdolny do wykrywania szerokiego wachlarza sygnałów alarmowych wzorców molekularnych związanych z patogenami, cząsteczek nieinfekcyjnych, a nawet takich czynników jak azbest i krzemionka [14]. Ostatnio [14] wykryto, że do utworzenia inflamasomu z udziałem NLRP3, niezbędne są wolne rodniki tlenowe, oraz obecność struktur siateczki endoplazmatycznej (ER) i mitochondriów. Spoczynkowa forma NLRP3 jest zlokalizowana przy błonach ER, jednak gdy następuje aktywacja inflamasomu, NLRP3 ulega przemieszczeniu do regionu jądra komórkowego, gdzie wraz z innymi składowymi inflamasomu kontaktuje się z ER i mitochondrium. Zarówno produkcja ROS jak i aktywacja inflamasomu są hamowane podczas zaburzeń funkcji mitochondriów. Dane te wskazują, że inflamasom z udziałem NLRP3 jest wrażliwy na dysfunkcję mitochondriów co może wyjaśniać często spotykany związek uszkodzenia mitochondriów w chorobach zapalnych [73].

Ekspresję inflamasomowych białek można znaleźć w komórkach odpornościowych monocytach, makrofagach, limfocytach T, miofibroblastach, fibroblastach, keratynocytach, komórkach nabłonkowych, oraz komórkach gwiazdzistych wątroby [8]. Inflamasomy mogą być aktywowane poprzez antygeny bakteryjne jak również podczas zaburzeń metabolicznych [64]. Aktywny inflamasom oddziałuje z prokaspazą 1 za pośrednictwem domeny CARD przekształcając ją w jej aktywną formę – kaspazy 1. Różne inflamasomy są zdolne do aktywacji różnych kaspaz min. kaspazy 1, kaspazy 4, kaspazy 5. Uważa się, że to aktywacja kaspazy 1 ma najistotniejszy wpływ na funkcjonowanie inflamasomu. Aktywacja kaspazy 1 prowadzi do co najmniej dwóch odpowiedzi przeciw wewnątrzkomórkowym patogenom takim jak *Salmonella*, *Shigella* i *Burkholderia*. Jedną z nich jest przekształcenie pro-IL-1 β oraz pro-IL-18 w ich aktywne, wydzielnicze formy IL-1 β , IL-18. Drugą odpowiedzią jest indukcja śmierci komórki na drodze pyroptozy [9].

Tabela III

Skutek zmienności genetycznej w obrębie ludzkich genów receptorów NLR

Receptor	Rodzaj ustalonych zmienności genetycznych	Skutek zmienności genetycznej	Piśmienictwo
NLRP1	Występowanie SNP SNP rs6502867 SNP rs2670660	Zwiększenie podatności na rozwój bielactwa	[27]
NLRP7	Potranskrypcyjne modyfikacje – pojawienie się jednego z wariantów transkrypcyjnych Mutacje p.Glu99X p.Asp657Val	Rozwój nasieniaka jądra Rozwój zaśniadu groniastego	[55] [51]
NLRP14	Mutacje p.Lys108X p.Asp86Val p.Ala375Thr p.Asp522Gln p.Met1019Ile	Zaburzenia w spermatogenezie	[66]
NOD1	Obniżony poziom ekspresji Polimorfizmy Cys2722 Thr2104	Zwiększona podatność na sarkoidozę Zwiększona podatność na choroby alergiczne	[61]
NOD2	Mutacje domeny LRR Arg702Trp Gly908Arg Leu1007fsinsCys Mutacje domeny NBD 334Gln 334Trp Leu469Phe	Zwiększona podatność na chorobę Crohna Zwiększona podatność na chorobę Blau'a	[38] [45]

4. Choroby wywołane mutacjami w genach NLR

Fizjologiczne znaczenie różnych NLR polega na obronie gospodarza przed zakażeniami bakteryjnymi. Coraz częściej receptorom tym przypisuje się rolę utrzymywania homeostazy narządów. Jest to uzasadnione ze względu na fakt, że wiele zapalnych i niezapalnych procesów chorobowych ma swe podłoże w defektywnej sygnalizacji NLR, spowodowanej mutacjami w obrębie ich genów. Dowiedziono, że zaburzenia funkcji NOD1 i NOD2, spowodowane mutacją ich genów mogą przyczyniać się do patogenezy zapalnych chorób jelit [5, 63, 66, 74]. Ustalono mutacje genetyczne i ich konsekwencje przedstawiono w tabeli III.

4.1. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) jest zapalną chorobą jelit o niejasnej etiologii zaliczana do grupy nieswoistych zapalań jelit (IBD). Podczas badań wśród rodzin dotkniętych CD zidentyfikowano region ryzyka dla tej choroby, którym okazał się być gen *CARD15* dla NOD2 [7, 19, 26, 51].

W obrębie tego genu wykryto wiele polimorfizmów, spośród których trzy okazują się mieć istotny związek z podatnością na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Polimorfizmami tymi są: Arg702Trp, Gly908Arg oraz Leu1007fsinsCys. Mutacje Arg702Trp i Gly908Arg dotyczą pojedynczych zmian aminokwasów w obrębie domeny LRR natomiast mutacja Leu1007fsinsCys spowodowana jest delecją powodującą przesunięcie ramy odczytu co skutkuje brakiem 33 aminokwasów w produkcie białkowym [39].

Ryzyko występowania choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzależnione od tego czy dana osoba jest homo- czy heterozygotą. W przypadku homozygot ryzyko wzrasta 40-krotnie, natomiast heterozygoty mają tylko 2–4-krotny wzrost ryzyka. U części homozygot choroba przebiegała bezobjawowo przez 10–15 lat, co nasuwa wniosek, że na rozwój choroby oprócz mutacji w genie *CARD15*, mają również wpływ inne czynniki genetyczne, a także środowiskowe [16]. Istnieją również doniesienia, że rodzaj mutacji warunkuje lokalizację choroby Leśniowskiego-Crohna. Przykładowo u homozygot Leu1007fs choroba jest związana z umiejscowieniem żołądkowo-dwunastniczym, i ujawnieniem się w młodszym wieku [44].

4.2. Choroba Blau'a

Choroba Blau'a to rzadka choroba autosomalnie dominująca, która podobnie jak CD jest związana z defektem w obrębie genu *CARD15*. Charakteryzuje ją: wczesny początek choroby ziarniniakowej, zapalenie stawów, zapalenie tęczówki oraz wysypka skórna [4]. Z chorobą Blau'a związane są mutacje w obrębie NOD2, obejmujące domenę NBD np. 334Gln, Arg334Trp i Leu-469Phe [46]. Mutacje w obrębie domeny NBD mogą powodować zaburzenia procesu oligomeryzacji, niezbędnej do aktywacji receptora NOD2. Mutacje te dodatkowo przyczyniają się do wzmocnienia funkcji i stałej aktywacji NF-κB nawet przy braku stymulacji MDP [10,61]. Powyższe dane stały się podstawą hipotezy, że jest to choroba o podłożu autoimmunologicznym.

4.3. Zespół okresowej gorączki

Zespół okresowej gorączki (*Cryopyrin-associated periodic fever syndrome* – CAPS) jest rzadką chorobą, dziedziczną autosomalnie dominującą, spowodowaną mutacjami w genie *NLRP3* (znanym również jako *CIAS1*). NLRP3 jest częścią inflamasomu, aktywującego kaspazę 1. Kaspaza 1 katalizuje przekształcenie pro-IL-1β do IL-1β, co powoduje uruchomienie przewlekłych reakcji zapalnych. U chorych z CAPS poziom IL-1β jest pięciokrotnie wyższy niż u osób zdrowych. CAPS obejmuje trzy nakładające się klinicznie zaburzenia: zespół Muckle-Wells'a (MWS), dnę moczanową i wielonarządową chorobę zapalną noworodków (*neonatal-onset multisystem inflammatory disorder*, NOMID) [48].

4.4. Sarkoidoza

Sarkoidoza jest zaburzeniem autoimmunologicznym charakteryzującym się występowaniem ziarniniaków (małych grudek zapalnych), niepodlegających martwicy. Najczęściej zaatakowane są płuca i węzły chłonne. Zwiększoną podatnością na tę chorobę wykazują osoby z obniżoną ekspresją NOD1 i obniżoną aktywacją NF-κB w odpowiedzi zarówno na iEDAP i zakażenie *Propionibacterium acnes* [51].

Kana zawa i wsp. [31] opisali związek NOD2 z młodzieńczą postacią sarkoidozy (*juvenile-onset sarcoid*, EOS). W grupie badawczej składającej się z 10 japońskich pacjentów z rozpoznaniem EOS, dziewięciu miało heterozygotyczne mutacje zmiany sensu w genie *CARD15*, w regionie kodującym domenę NBD.

4.5. Choroby alergiczne

Niektóre warianty genetyczne NOD1 są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy i atopowego zapalenia skóry. U dzieci z polimorfizmem Cys2722

zaobserwowano wzrost ryzyka rozwoju alergicznego nieżyty nosa oraz zwiększone ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry. Ponadto, występowanie allelu Thr2104 wiązało się z niemal 2-krotnym ryzykiem alergicznego nieżyty nosa. W przypadku insercji Cys w pozycji 3020 ryzyko atopii wzrastało o 50%, a stężenie IgE w surowicy były podwyższone [29]. Gardin i wsp. [22] opisali, że mutacje w NOD1 są związane ze zwiększoną podatnością na astmę i zapalenie jelit. W obu przypadkach, stwierdzono, że mutacje, uwarunkowane są insercyjno-delecyjnym polimorfizmem o obrębie dziewiątego intronu genu *CARD4*. Badania wykazały, że powstałe w wyniku mutacji warianty NOD1 różnią się poziomem ekspresji. W tkankach prawidłowych, istnieją izoformy NOD1, które łatwo wykryć, ze względu na różnice w długości ich domeny LRR. Mimo obecności tych izoform zdolność aktywacji NF-κB jest podobna jak w przypadku formy o pełnej długości NOD1. Wyniki te sugerują, że na poziomie fizjologicznym, warianty NOD1 mogą przyczynić się do regulacji ekspresji NF-κB indukowanej przez cząsteczki o pełnej długości, natomiast w chorobach takich jak astma czy zapalenie jelit, ekspresja tych izoform wydaje być zmieniana, co może prowadzić do nieprawidłowych reakcji zapalnych.

4.6. Zespół nagich limfocytów

Zespół nagich limfocytów (*bare lymphocytic syndrome*, BLS) jest chorobą autosomalnie recesywną charakteryzującą się wrodzonym niedoborem odporności. Osoby dotknięte tą jednostką chorobową są bardzo podatne na zakażenia, które są spowodowane wadami w odporności komórkowej i humoralnej, a także z uszkodzeniami głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II). Mutacje w obrębie genu dla receptora CIITA, przyczyniają się do zaburzenia jego funkcji, a także powodują obniżenie liczebności limfocytów T CD4+ [11].

4.7. Niepowodzenia rozrodu

Receptorem odgrywającym ważną rolę w rozwoju płodu jest członek podrodziny NLRP, białko-NLRP7. Stwierdzono, że mutacja w genie tego receptora u ludzi, wiąże się z nawrotem zaśnięcia gromiastego, samoistnymi poronieniami, martwymi urodzeniami i opóźnionym wewnątrzmacicznym wzrostem płodu. Z kolei nadekspresja jednego z wariantów *NLRP7* jest związana z rozwojem nasieniaka jąder u mężczyzn [52].

Mutacje w genie *NLRP14* innego członka tej podrodziny zostały wykryte u 5 spośród 157 mężczyzn z azospermia lub ciężką oligozoospermia. Wysoką ekspresję genów *NLRP2* i *NLRP7* wykazano w ludzkich oocytach i zarodkach [72].

4.8. Bielactwo

Bielactwo jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której niszczeniu ulegają melanocyty naskórka, skutkiem czego następuje depigmentacja skóry w postaci plątów. Osoby z bielactwem częściej zapadają na schorzenia autoimmunologiczne. W badaniach nad populacją kaukaską wykryto związek pomiędzy bielactwem a wariantami NLRP1. Wśród tych osób wykryto allele wysokiego ryzyka, którym były polimorfizmy pojedynczych nukleotydów miejsc restrykcyjnych (*single nucleotide polymorphism restriction sites*) SNP rs6502867 i SNP rs2670660 [28].

1. Podsumowanie

Identyfikacja i charakterystyka receptorów NLR dowodzą, że białka te rozpoznają konserwatywne części drobnoustrojów i aktywują poszczególne szlaki przekazywania sygnałów włączając w to aktywację NF- κ B, MAPK i kaspazę 1. Aktywacja receptorów NOD1 i NOD2 prowadzi do aktywacji NF- κ B podczas gdy inne receptory NLR tworzą duże wewnątrzkomórkowe kompleksy określane jako inflamasomy, które aktywują kaspazę 1 do rozszczepienia pro-IL-1 β , dzięki czemu aktywna IL-1 β może być uwalniana poza komórkę. W tym aspekcie sygnalizacja z receptorów NLR jest komplementarna do sygnalizacji TLR. Deregulacja sygnalizacji NLR może prowadzić do wzmocnienia lub utraty fenotypowej funkcji, które u człowieka skutkują chorobami. Udział NLR w patogenezie niektórych chorób genetycznych wskazuje, że odgrywają one ważną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Zapalenie jelit jest głównie związane z mutacjami w obrębie genu NOD2, zaś grupa chorób autoimmunologicznych z mutacją w genie NLRP3 i nadmierną sygnalizacją IL-1 β . Nadmierna produkcja IL-1 β jest związana z przypadkami rodzinnych chorób zapalnych takich jak zespół Muckle-Wells'a, wielonarządową chorobą zapalną noworodków oraz dną moczanową.

Udowodniono, że receptory te mają wpływ na homeostazę jelitową w tym regulację składu mikroflory jelitowej, utrzymanie bariery nabłonkowej oraz regulację autofagii. Ujawniono również związek między NLR a nowotworzeniem [13]. Istnieją jednak liczne rozbieżności informacyjne zależne od modelu badawczego. Oczywiście różnice występują w kontroli homeostazy jelitowej u myszy i ludzi.

Aby jednak lepiej zrozumieć mechanizmy, dzięki którym mutacje w obrębie genów NLR można skojarzyć z podatnością na konkretne choroby zapalne, konieczne są dalsze badania, których wyniki mogą przyczynić się do racjonalnych terapii.

Piśmiennictwo

1. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, **124**, 783–801 (2006)
2. Anand P.K., Malireddi R.K., Luknes J.R., Vogel P., Bertin J., Lamkanf M., Kanneganti T.D.: NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens. *Nature*, **488**, 389–393 (2012)
3. Benko S., Philpott D.J., Girardin S.E.: The microbial and danger signals that activate Nod-like receptors. *Cytokine*, **43**, 368–373 (2008)
4. Blau E.B.: Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J. Pediatr.* **107**, 689–693 (1985)
5. Boughan P.K., Bajaj-Elliott M. i wsp.: Nucleotide-binding oligomerization domain-1 and epidermal growth factor receptor: critical regulators of β -defensins during *Helicobacter pylori* infection. *J. Biol. Chem.* **281**, 11637–11648 (2006) (wyżej cytowana praca jest dziełem 15 autorów)
6. Carneiro L.A., Magalhaes J.G., Tattoli I., Philpott D.J., Travassos L.H.: Nod-like proteins in inflammation and disease. *J. Pathol.* **214**, 136–148 (2008)
7. Carneiro L.A., Travassos L.H., Philpott D.J.: Innate immune recognition of microbes through Nod1 and Nod2: implications for disease. *Microbes Infect.* **6**, 609–616 (2004)
8. Artlett C.M.: The role of the NLRP3 inflammasome in fibrosis. *Open Rheumatol. J.* **6**, 80–86 (2012)
9. Ceballos-Olvera I., Sahoo M., Miller M.A., Del Barrio L., Re F.: Inflammasome-dependent pyroptosis and IL-18 protect against *Burkholderia pseudomallei* lung infection while IL-1 β is deleterious. *PLoS Pathog.* **7**, 1–13 (2011)
10. Chamillard M., Thomas G. i wsp.: Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 3455–3460 (2003) (wyżej cytowana praca jest dziełem 13 autorów)
11. Chen G., Shaw M.H., Kim Y.G., Nuñez G.: Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu. Rev. Pathol.* **4**, 365–398 (2009)
12. Creagh E.M., O'Neill L.A.: TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol.* **27**, 352–357 (2006)
13. Da Silva Correia J., Miranda Y., Austin-Brown N., Hsu J., Mathison J., Xianq R., Zhou H., Li Q., Han J., Ulevitch R.J.: Nod1-dependent control of tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1840–1845 (2006)
14. Dostert C., Pétrilli V., Van Bruggen R., Steele C., Mossman B.T., Tschopp J.: Innate immune activation through NALP3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, **320**, 674–677 (2008)
15. D'Ostualdo A., Weichenberger C.X., Wagner R.N., Godzik A., Wooley J., Reed J.C.: CARD8 and NLRP1 undergo autoproteolytic processing through a ZU5-like domain. *PLoS One*, **6**, 1–8 (2011)
16. Eckmann L., Karin M.: NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? *Immunity*. **22**, 661–667 (2005)
17. Eisenbarth S.C., Flavell R.A. i wsp.: NLRP10 is a NOD-like receptor essential to initiate adaptive immunity by dendritic cells. *Nature*, **484**, 510–513 (2012) (wyżej cytowana praca jest dziełem 17 autorów)
18. Fakuta M., Vamadevan A.S., Abreu M.T.: Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin. Immunol.* **21**, 242–253 (2009)
19. Fernandez L., Mendoza J.L., Martinez A., Urcelay E., Fernandez-Arquero M., Garcia-Paredes J., Peña A.S., Diaz-Rubio M., De la Concha E.G.: IBD1 and IBD3 determine location of

- Crohn's disease in the Spanish population. *Inflamm. Bowel Dis.* **10**, 715–722 (2004)
20. Ferrand J., Ferrero R.L., Recognition of Extracellular Bacteria by NLRs and Its Role in the Development of Adaptive Immunity. *Front. Immunol.* **4**, 344 (2013)
 21. Franchi L., McDonald C., Kanneganti T.D., Amer A., Nuñez G.: Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors: intracellular pattern recognition molecules for pathogen detection and host defense. *J. Immunol.* **177**, 3507–3513 (2006)
 22. Girardin S.E., Jéhanno M., Mengin-Lecreux D., Sansonetti P.J., Alzari P.M., Philpott D.J.: Identification of the critical residues involved in peptidoglycan detection by Nod1. *J. Biol. Chem.* **18**, 38648–38656 (2005)
 23. Herman M.D., Moche M., Flodin S., Welin M., Trésaugues L., Johansson I., Nilsson M., Nordlund P., Nyman T.: Structures of BIR domains from human NAIP and cIAP2. *Acta Crystallogr.* **65**, 1091–1096 (2009)
 24. Hiscott J., Lin R., Nakhaei P., Paz S.: MasterCARD: a priceless link to innate immunity. *Trends Mol. Med.* **12**, 53–56 (2006)
 25. Homer C.R., Richmond A.L., Rebert N.A., Achkar J.P., McDonald C.: ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology*, **139**, 1630–1641 (2010)
 26. Hugot J.P., Thomas G. i wsp.: Association of NOD2 leucine rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **411**, 599–603 (2001)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 20 autorów)
 27. Inohara N., Nuñez G. i wsp.: Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor- κ B. *J. Biol. Chem.* **274**, 14560–14567 (1999)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 20 autorów)
 28. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Spritz R.A.: Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. *J. Invest. Dermatol.* **127**, 2558–2562 (2007)
 29. Kabesch M., Peters W., Carr D., Leupold W., Weiland S.K., Von Mutius E.: Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 813–817 (2003)
 30. Kanazawa N., Miyachi Y. i wsp.: Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- κ B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood*, **105**, 1195–1197 (2005)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 19 autorów)
 31. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nuñez G.: Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*, **27**, 549–559 (2007)
 32. Kersse K., Bertrand M.J., Lamkanfi M., Vandenabeele P.: NOD-like receptors and the innate immune system: Coping with danger, damage and death. *Cytokine Growth Factor Rev.* **22**, 257–276 (2011)
 33. Kędziora S., Słotwiński R.: Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.* **63**, 30–38 (2009)
 34. Khare S., Dorfleutner A., Bryan N.B., Yun C., Radian A.D., de Almedia L., Rojanasakul Y., Stehlik C.: NLRP7-Containing Inflammasome Mediates Recognition of microbial Lipopeptides in Human Macrophages. *Immunity*, **36**, 464–476 (2012)
 35. Kim Y.G., Park J.H., Shaw M.H., Franchi L., Inohara N., Nuñez G.: The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 are critical for bacterial recognition and host defense after exposure to Toll-like receptor ligands. *Immunity*, **28**, 246–257 (2008)
 36. Krawczyk M., Seguíñ-Estévez Q., Leimgruber E., Sperisen P., Schmid C., Bucher P., Reith W.: Identification of CIITA regulated genetic module dedicated for antigen presentation. *PLoS Genetics*, **4**, 1–16 (2008)
 37. Kufer T.A., Kremmer E., Adam A.C., Philpott D.J., Sansonetti P.J.: The pattern-recognition molecule Nod1 is localized at the plasma membrane at sites of bacterial interaction. *Cell. Microbiol.* **10**, 477–486 (2008)
 38. Lee M.S., Kim Y.J.: Signaling pathways downstream of pattern-recognition Receptors and their cross talk. *Annu. Rev. Biochem.* **76**, 447–480 (2007)
 39. Lesage S., Hugot J.P. i wsp.: CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 845–857 (2002)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 19 autorów)
 40. Lipinski S., Till A., Sina C., Arlt A., Grasberger H., Schreiber S., Rosenstiel P.: DUOX2-derived reactive oxygen species are effectors of NOD2-mediated antibacterial responses. *J. Cell Sci.* **122**, 3522–3530 (2009)
 41. Liston P., Korneluk R.G. i wsp.: Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature*, **379**, 349–353 (1996)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
 42. Magalhaes J.G., Sorbara M.T., Girardin S.E., Philpott D.J.: What is new with Nods? *Curr. Opin. Immunol.* **23**, 29–34 (2011)
 43. Maier J.K., MacKenzie A.E. i wsp.: The neuronal apoptosis inhibitory protein is a direct inhibitor of caspases 3 and 7. *J. Neurosci.* **22**, 2035–2043 (2002)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
 44. Mardini H.E., Gregory K.J., Nasser M., Selby L., Arsenescu R., Winter T.A., De Villiers W.J.: Gastrointestinal Crohn's disease is associated with NOD2/CARD15 gene polymorphism, particularly L1007P homozygosity. *Dig. Dis. Sci.* **50**, 2316–2322 (2005)
 45. Martinon F., Burns K., Tschopp J.: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro-IL- β . *Mol. Cell.* **10**, 417–426 (2002)
 46. Miceli-Richard C., Lesage S., Rybojad M., Prieur A.M., Manouvrier-Hanu S., Häfner R., Chamaillard M., Zouali H., Thomas G., Hugot J.P.: CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat. Genet.* **29**, 19–20 (2001)
 47. Moore C.B., Bergstralh D.T., Duncan J.A.: NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity. *Nature*, **451**, 573–579 (2008)
 48. Mueller S.M., Itin P., Haeusermann P.: Muckle-Wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory? *Dermatology*, **223**, 113–118 (2011)
 49. Muhlethaler-Mottet A., Otten L.A., Steimle V., Mach B.: Expression of MHC class II molecules in different cellular and functional compartments is controlled by differential usage of multiple promoters of the transactivator CIITA. *EMBO J.* **16**, 2851–2860 (1997)
 50. Neerincx A., Castro W., Guarda G., Kufer T.A.: NLRC5, at the Heart of Antigen Presentation. *Front. Immunol.* **4**, 397 (2013)
 51. Ogura Y., Cho J.H. i wsp.: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **411**, 603–606 (2001)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 17 autorów)
 52. Okada K., Hirota E., Mizutani Y., Fujioka T., Shuin T., Miki T., Nakamura Y., Katagiri T.: Oncogenic role of NALP7 in testicular seminomas. *Cancer Sci.* **95**, 949–954 (2004)
 53. Pontillo A., Catamo E., Arosio B., Mari D., Crovella S.: NALP1/NLRP1 genetic variants are associated with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **26**, 277–281 (2012)
 54. Poyet J.L., Srinivasula S.M., Tnani M., Razmara M., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S.: Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J. Biol. Chem.* **276**, 28309–28313 (2001)

55. Proell M., Riedl S.J., Fritz J.H., Rojas A.M., Schwarzenbacher R.: The Nod-like receptor (NLR) family: A tale of similarities and differences. *PLoS One*, **3**, 1–11 (2008)
56. Qian J., Deveault C., Bagga R., Xie X., Slim R.: Women heterozygous for NALP7/NLRP7 mutations are at risk for reproductive wastage: report of two novel mutations. *Hum. Mutat.* **28**, 741 (2007)
57. Schneider M, Ting J.P. i wsp.: The innate immune sensor NLR3 attenuates Toll-like receptor signaling via modification of the signaling adaptor TRAF6 and transcription factor NF- κ B. *Nat. Immunol.* **13**, 823–831 (2012)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 15 autorów)
58. Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J.: Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3. *Cell*, **122**, 669–682 (2005)
59. Shin O.S., Harris J.B.: Innate immunity and transplantation tolerance: the potential role of TLRs/NLRs in GVHD. *Korean J. Hematol.* **46**, 69–79 (2011)
60. Tanabe T., Nuñez G. i wsp.: Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition. *EMBO J.* **23**, 1587–1597 (2004)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 13 autorów)
61. Tanabe T., Eishi Y. i wsp.: Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim. Biophys. Acta*, **1762**, 794–801 (2006)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 17 autorów)
62. Tattoli I., Carneiro L.A., Jéhanno M., Magalhaes J.G., Shu Y., Philpott D.J., Arnoult D., Girardin S.E.: NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- κ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production. *EMBO Rep.* **9**, 293–300 (2008)
63. Ting J.P., Ward P.A. i wsp.: The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity*, **28**, 285–287 (2008)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 24 autorów)
64. Tschopp J., Schroder K.: NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signaling pathways on ROS production. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 210–215 (2010)
65. Uehara A., Fujimoto Y., Fukase K., Takada H.: Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce antimicrobial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol. Immunol.* **44**, 3100–3111 (2007)
66. Voss E., Wehkamp J., Wehkamp K., Stange E.F., Schröder J.M., Harder J.: NOD2/CARD15 mediates induction of the anti-microbial peptide human β -defensin-2. *J. Biol. Chem.* **281**, 2005–2011 (2006)
67. Westerveld G.H., Korver C.M., Van Pelt A.M., Leschot N.J., Van der Veen F., Repping S., Lombardi M.P.: Mutations in the testis-specific *NALP14* gene in men suffering from spermatogenic failure. *Hum. Reprod.* **21**, 3178–3184 (2006)
68. Wickner W.: Yeast vacuoles and membrane fusion pathways. *EMBO J.* **21**, 1241–1247 (2002)
69. Xia X., Wang R.F. i wsp.: NLRX1 negatively regulates TLR-induced NF- κ B signaling by targeting TRAF6 and IKK. *Immunity*, **34**, 843–853 (2011)
(wyżej cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
70. Ye Z., Ting J.P.: NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family. *Curr. Opin. Immunol.* **20**, 3–9 (2008)
71. Yee C.S., Yao Y., Li P., Klemsz M.J., Blum J.S., Chang C.H.: Cathepsin E: a novel target for regulation by class II transactivator. *J. Immunol.* **172**, 5528–5534 (2004)
72. Zhang P., Dixon M., Zucchelli M., Hambiliki F., Levkov L., Hovatta O., Kere J.: Expression analysis of the NLRP gene family suggests a role in human preimplantation development. *PLoS One*, **3**, 1–8 (2008)
73. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J.: A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, **469**, 221–225 (2011)
74. Zilbauer M., Dorrell N., Elmi A., Lindley K.J., Schüller S., Jones H.E., Klein N.J., Núñez G., Wren B.W., Bajaj-Elliott M.: A major role for intestinal epithelial nucleotide oligomerization domain 1 (NOD1) in eliciting host bactericidal immune responses to *Campylobacter jejuni*. *Cell Microbiol.* **9**, 2404–2416 (2007)